

最終講義抄録



## Neurourology and Tissue Engineering in Shinshu

石塚 修

信州大学医学部泌尿器科学教室

## 石塚 修 教授 略歴

### [学歴・職歴]

1984年3月20日 信州大学医学部卒業  
1984年6月16日 信州大学医学部附属病院泌尿器科 研修医  
1985年4月1日 山梨県立中央病院泌尿器科 研修医  
1986年4月1日 信州大学医学部附属病院泌尿器科 助手  
1987年4月1日 長野県厚生連篠ノ井総合病院 泌尿器科  
1988年5月1日 信州大学医学部附属病院泌尿器科 助手  
1990年4月1日 長野県厚生連佐久総合病院泌尿器科  
1992年4月1日 信州大学医学部附属病院泌尿器科 助手  
1993年1月～1995年2月 スウェーデン・ルンド大学泌尿器科 客員研究員  
1995年4月1日 市立甲府病院 泌尿器科医長  
1996年9月1日 信州大学医学部泌尿器科 助手  
1996年10月1日 信州大学医学部附属病院泌尿器科 助手  
1996年12月1日 信州大学医学部附属病院泌尿器科 講師  
2001年6月1日 信州大学医学部泌尿器科 助教授  
2007年4月1日 信州大学医学部泌尿器科 准教授  
2009年2月1日～2023年1月31日 信州大学医学部附属病院 移植医療センター長併任  
2013年12月1日 信州大学医学部附属病院 診療教授  
2014年9月1日 信州大学医学部泌尿器科学教室 教授  
2016年10月1日～2018年9月30日 信州大学医学部附属病院 血液浄化療法部長併任  
2017年4月1日～2023年3月31日 信州大学医学部附属病院 病院長補佐併任  
2020年4月1日～2023年3月31日 信州大学医学部附属病院 手術部長併任  
2023年3月31日 退職

### [資格]

1989年 日本泌尿器科学会専門医・指導医  
1995年 信州大学より医学博士  
1996年 スウェーデン・ルンド大学より Doctor of Philosophy  
2001年 日本性機能学会専門医  
2003年 日本超音波医学会専門医・指導医  
2008年 日本がん治療認定医機構 がん治療認定医  
2008年～2018年 日本臨床腎移植学会 腎移植認定医  
2009年 泌尿器腹腔鏡手術技術認定医  
2009年 日本性感感染症学会認定医  
2010年 日本内視鏡外科学会技術認定医（泌尿器腹腔鏡）  
2011年～2018年 日本抗加齢医学会専門医  
2011年～2021年 日本内分泌・甲状腺外科専門医  
2011年～2021年 腹腔鏡下小切開手術施設基準医  
2012年 日本移植学会 移植認定医  
2015年 Robo-Doc Pilot 認定（日本ロボット外科学会）国内B級  
2016年 泌尿器ロボット支援手術プロクター認定  
2017年 日本排尿機能学会認定医

### [所属学会]

日本泌尿器科学会：理事・代議員，専門部領域（排尿機能・神経泌尿器科）部会長，  
2022年 日本泌尿器科学会東部総会 大会長  
日本排尿機能学会：理事・代議員，LUTS 編集幹事，2021年日本排尿機能学会 大会長，  
Pan-pacific Continence Society Annual Meeting 2021大会長  
日本超音波医学会：関東甲信越地方会運営委員，2021年関東甲信越地方会 会長，  
日本老年泌尿器科学会：評議員  
日本脊髄障害医学会：評議員  
日本 Men's Health 医学会：評議員  
日本泌尿器内視鏡学会：評議員  
日本尿路結石症学会：評議員  
国際泌尿器学会，米国泌尿器科学会，欧州泌尿器科学会，国際脊髄学会，国際尿禁制学会，  
International Society for Sexual Medicine, Endourological Society

### [受賞歴]

平成9年度 笹川医学医療研究財団 研究助成  
平成13年 アボットED研究奨学金  
平成14年度 信州医学振興会 研究助成  
平成16年 Detrol LA Research Grant  
平成19年度 日本泌尿器科学会 研究助成  
平成19年度 日本漢方生薬製剤協会 研究助成  
平成26年度 日本排尿機能学会 学会賞（論文部門）  
令和3年 中富健康科学振興財団 助成金  
令和3年 テルモ生命科学振興財団 助成金

# Neurourology and Tissue Engineering in Shinshu

石 塚 修

信州大学医学部泌尿器科学教室

信州大学泌尿器科学教室は1962年4月1日に皮膚泌尿器科講座から分離し、柿崎勉教授が初代教授として着任され、旧松本50連隊中隊兵舎の2階の教室から始まりました。2022年4月で60年目となりますが、私が本教室に入局したのが、1984年6月ですので、本教室の歴史の約3分の2はともに過ごしたことになります。

1967年の日本泌尿器科学会雑誌に掲載され日本泌尿器科学会の坂口賞を受賞した論文が「膀胱再生に関する実験的研究」であり、1977年5月に初代の柿崎勉教授が日本泌尿器科学会総会を松本で開催された時の会長講演のタイトルが「ウロダイナミクスの諸問題」であることを鑑みますと、当教室は設立当初より神経泌尿器科学および再生医療に注目して研究が進められた長い伝統を持った教室であるかと思えます。その後、教室の研究は多岐にわたることにはなりますが、私自身は神経泌尿器科学と尿路再生に関わってきましたので、その歩みと将来の方向性についてご紹介させていただきます。

## Neurourology：神経泌尿器科学

本教室に入局して、福井準之助先生（聖路加国際病院：元泌尿器科部長）のご指導を受け、正直なところ、あまり興味をもっていた訳ではないのですが、神経泌尿器科学のウロダイナミクス検査、動物実験のお手伝いをはじめたのが、この道に進み始めた契機になるかと思えます。その後、関連病院での研修を行っていましたが、2年先輩の井川靖彦先生（東京大学コンチネンス講座：元教授）が、スウェーデンのルンド大学に留学されてご活躍されているのを拝見し、後任を希望して1993年1月から約2年2か月、スウェーデンで研究生生活をするようになりました。泌尿器科学教室のAnders Mattiason 主任教授に支持受けながら、臨床薬理学教室のKarl-Erik Andersson 主任教授のご指導を受けての研究生生活でした。

無麻酔無拘束の条件下でのラットの膀胱内圧検査の実験系を用いて「Capsaicin-induced bladder hyperactivity in normal conscious rats」が最初の成果となりました<sup>1)</sup>。カプサイシンで刺激される膀胱過活動は、

正常の排尿活動においては働かない無髄C線維が関与しており、病的状態になると無髄C線維が働くようになり、その作用回路は中枢神経系を介するため、本人が抑制不可能な、頻尿、尿失禁が生じます（図1, 2）。そのため、このQOLを害する不都合な頻尿・尿失禁を抑制するには、無髄C線維の働きを抑制するのが肝要であることを示した論文でした。この無髄C線維の中の神経伝達物質のタヒキニンに関する6つの論文を発表し、その成果をまとめ「Tachykinins and micturition control in the rat」が、Lund大学での学位論文となりました（図3）。昨年度のノーベル医学賞はUCSFのDavid Julius先生が受賞されましたが、その受賞のきっかけとなったのは、1997年にNatureに発表された「The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway」でありました。丁度、同じ頃に道は違いますが、似たようなテーマで研究していたことを考えると感慨深いものがあります。

Capsaicinはホットの温度センサーですが、その後、クールな温度センサーの方の研究へシフトしていくこととなります。東洋医学にも西洋医学的にエビデンスが求められるご時世となり、特に東洋医学の概念である「冷え」が、西洋医学にはない概念であったこともあります。膀胱内圧実験装置を冷蔵庫に入れて寒冷刺激を与えて、排尿筋過活動を誘発させることができたのは、エポック・メイキングな出来事となりました<sup>2)</sup>。当時、過活動膀胱の治療薬として一般的な抗コリン薬が、正常なラットにおいては、この排尿筋過活動を抑制することができず、アドレナリン受容体遮断薬が有効であったことも衝撃的な発見であり、また、クールなセンサーのTRPM8受容体が関与していることも新たな発見でした。後に、閉経、高血圧、糖尿病、前立腺肥大症など一般的な病態において、この病態が変化し、抗コリン薬、 $\beta_3$ アドレナリン受容体刺激薬や、アドレナリン受容体遮断薬の有効性も変化していくこともわかってきました。

西洋医学と東洋医学を折衷しながら、新しい排尿機序の解明、治療薬の開発を考えるのは、「和洋折衷」の日本独自の発想ではないかと思われ、新たな可能性

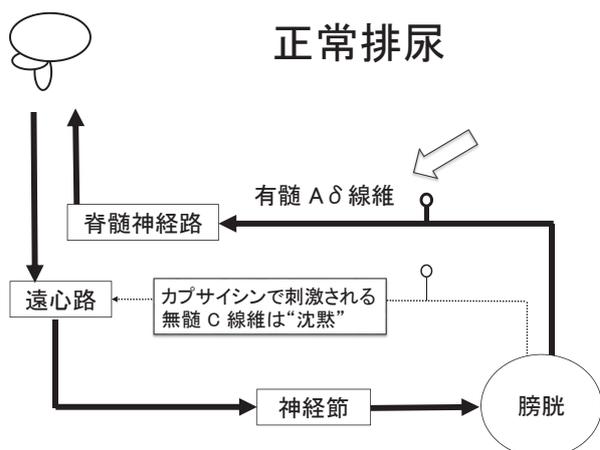


図 1

正常の排尿の求心路は有髄の A $\delta$  線維であり、中枢の制御を受けています。無髄 C 線維は沈黙しています。

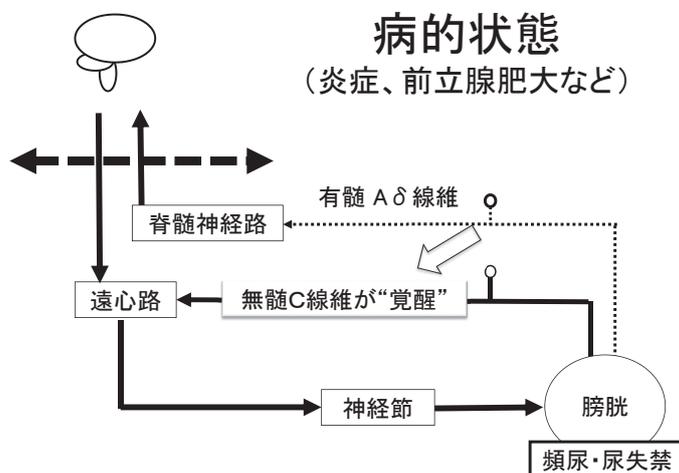


図 2

病的状態では求心路で無髄 C 線維が働くようになり、無髄 C 線維を介する排尿神経回路は中枢の制御を受けないため、本人が抑制することのできない尿意切迫や頻尿を生じることになります。

を示したかと思えます。今後、ますますの発展が期待されます。

### Tissue Engineering in Urology : 尿路再生

初代の柿崎勉教授の犬を用いた膀胱再生に関する実験的研究<sup>3)</sup>以降、しばらく研究が途絶えておりましたが、飯島和芳先生（現：長野市民病院泌尿器科）が産婦人科学教室のご協力をいただきヒト羊膜を使用して膀胱の再生研究を開始したのが再開のきっかけとなりました<sup>4)</sup>。その後、ES 細胞を利用した膀胱再生を杵渕芳明先生（現：北信総合病院泌尿器科）が解剖学教室のご協力のもと、行いました<sup>5)</sup>。ただ、ES 細胞のように多分化性が高い細胞よりも、膀胱や尿道括約筋の再生には、間葉系の細胞を用いる方が効率的であると考

えられ、骨髄より間葉系幹細胞を分離、培養して再生医療に応用することになりました<sup>6)</sup>。解剖学教室から今村哲也先生（現：本教室助教）が、泌尿器科学教室へ移動になったことも戦力アップとなりました。次に細胞レベルから、より効果的な再生を目指して、細胞シート<sup>7)</sup>、立体構造体（AMED：三次元細胞積層技術による膀胱機能障害の改善に関する研究）（図 4）<sup>8)</sup>と発展し、対象も膀胱から、尿道括約筋の再生も手がけるようになりました。現在では、再生が難しいのではないかと考えられていた尿管の再生の可能性もできました<sup>9)</sup>。

臨床応用も、名古屋大学、金沢大学、獨協医大との共同での AMED（男性腹圧性尿失禁に対する非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞の傍尿道注

### 無麻酔無拘束膀胱内圧検査

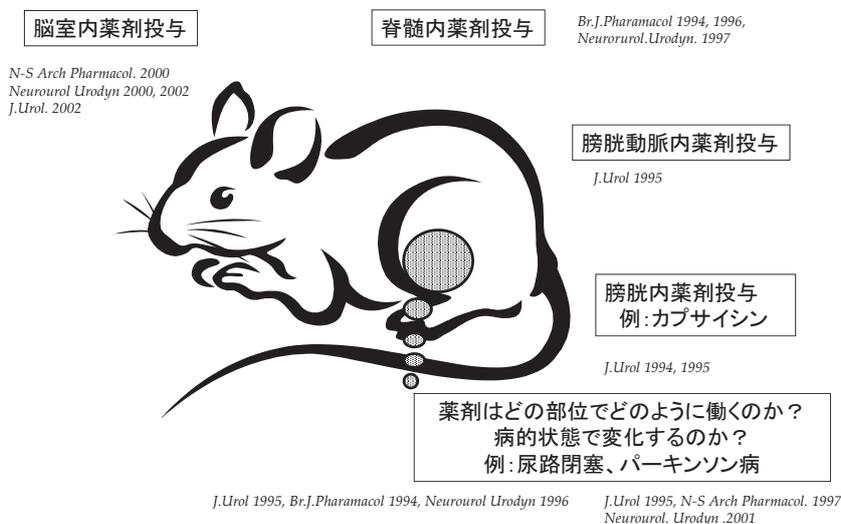


図 3

無麻酔無拘束で膀胱内圧検査を行いながら、脳室内、脊髄排尿中枢、膀胱動脈、膀胱内に様々な薬剤を投与することにより、排尿神経回路がどのように働くのか（正常の場合、病的状態の場合）を知ることができます。

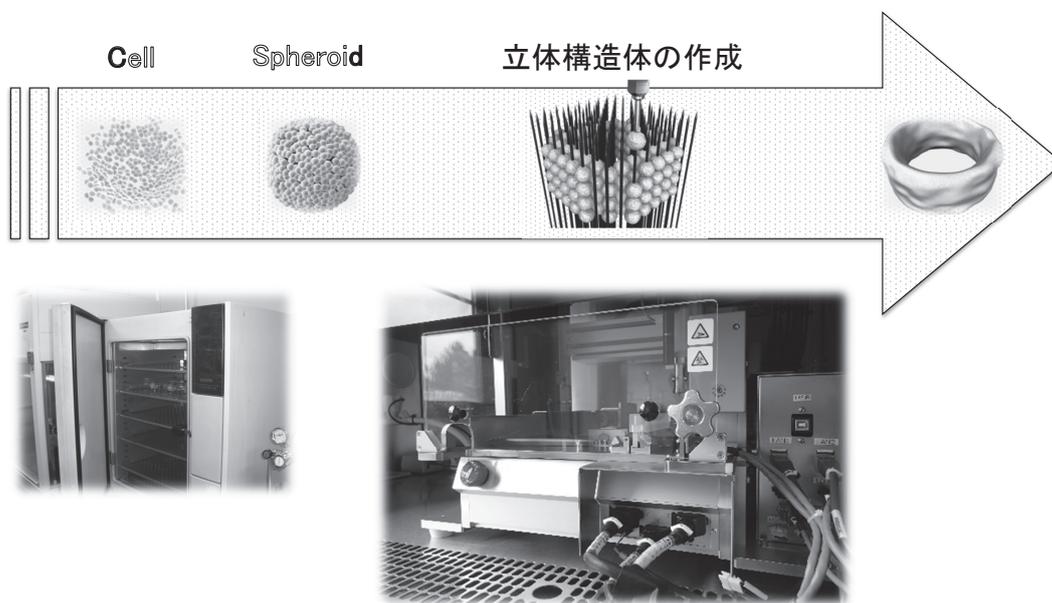


図 4

脊髄もしくは脂肪組織より抽出、培養増殖させた幹細胞を培養増殖させ、Spheroid（塊）を作成します。この塊を剣山のようにデザインされた構造体に差し込んで培養増殖させ立体構造体を作成します。（令和元～3年度 国立研究開発法人日本医療研究開発機構：再生医療実現拠点ネットワークプログラム / トランスレーショナル・リサーチ 2：三次元細胞積層技術による膀胱機能障害の改善に関する研究）

入治療の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検非対照試験)で、尿道括約筋の再生も行い<sup>10)-12)</sup>、保険適応の道筋も見えてきており、今後、ますますの発展が期待されています。

### 信州大学泌尿器科学教室の現状と展望

診療、研究、教育を中心に述べさせていただきます。

① 診療ですが、泌尿器科は外科系の診療科ですので、手術件数を中心にご報告させていただきますと、私が着任しました平成26年の手術総計389件でしたが、2021年度の実績は1.94倍の758件、ロボット支援手術は、60件から126件と2.1倍、レーザーを使用した前立腺肥大症手術は27件から66件と2.4倍となっており、ロボット支援手術、レーザー手術に関する中南信の中心施設となっており、2021年度の合計稼働額 11.7億、粗利益8.7億 ちなみに2年前は、8.1億ですので、順調に利益を伸ばしており、平均在院日数は令和元年度が10.4日、令和3年度が8.19日、延べ入院患者数は9,096名(令和2年度 10,215名、令和3年度 9,984名)、新規入院患者数は978名(令和元年度 851名)など、約2倍となっております。関連病院では7施設でロボットが稼働しており、山梨県立、諏訪日赤、佐久医療センター、相澤病院では最新型のダビンチ Xi、長野市民、長野日赤、伊那中央ではダビンチ Xが稼働しております。大学が最も古いダビンチ Si を使用しており、2024年12月には、保守が終了するため、本年度中には新機種への更新の道筋をつける必要性があります。

また、生体腎移植も月に約1例のペースで行っておりますが、特に重要な点は献腎移植です。長野県下で心停止下の腎臓の提供者が出た場合には、たとえ、腎臓が他の県の方に提供されることになっても、摘出チームは長野県のチームが対応しないといけないこととなっております。マンパワー的に対応ができるのは信州大学医学部附属病院のみですので、これからも継続対応が必要です。

② 研究ですが、初代の柿崎教授の頃より、神経泌尿器科学分野については、日本の中心的役割を担ってまいりました。現在も日本泌尿器学会の排尿機能・神経

因性膀胱分野の部会長、昨年は日本排尿機能学会も松本で開催させていただいております。

再生についても、間葉系細胞を使用した基礎研究においては、泌尿器科においては基礎研究では中心施設であり、AMEDも獲得し、現在進行形であります。

これも AMED 関連の事業ですが、尿道括約筋の再生医療を臨床で8例行っております。使用した幹細胞の分離装置も薬事に認可され、適正使用指針も現在、日本泌尿器科学会で審議中です。引き続き、神経泌尿器科学、再生医療の継続の必要があります。

③ 教育ですが、学生教育はもちろんですが、長野県は泌尿器科医師不足の県であり、後期研修医の獲得が必須でありました。着任当初は芳しくありませんでしたが、現在、年間5名の方が、信州大学泌尿器科専門研修プログラムに入っております。本プログラムは連携施設が27施設あり、連携の規模の大きさは旧帝大並となっております。専門医機構からの規定で、当初は本プログラムの上限は毎年5名となっておりますが、本年度より6名となっております。関連病院の泌尿器科医師不足問題は、以前より深刻でしたが、現在は、ほぼ解消されたようにも思われます。

診療、研究、教育と述べてまいりましたが、一番肝要なのは、若い人をどれだけ集められるかが重要だと思います。人手不足になると、日常診療に追い回される形となり、研究、教育もままならず、どんどん疲弊していく悪い循環に入ります。

若手医師が増えた医局になり、大分様変わりいたしました。ロボットを中心とした低侵襲手術を数多く行っているの、自分も操作してみたいとの意見の他に、若手・学生からよく聞くのは、本教室の雰囲気がいとのことでした。

### 謝 辞

これらの診療・研究・教育は、ひとりの力でなしえるものではありませんでした。信州大学医学部、附属病院の関係各位の皆様、泌尿器科学教室の教室員、同門の先生、スタッフの皆様、実験を手伝っていただいた学生、国内外の諸先生方のサポートによるものです。大変感謝申し上げます。

### 文 献

- 1) [Ishizuka, O.](#), Igawa, Y., Mattiasson, A., Andersson, K.-E.: Capsaicin-induced bladder hyperactivity in normal conscious rats. *J.Urol.*, 152: 525-530, 1994
- 2) Imamura, T., [Ishizuka, O.](#), Aizawa, N., Zhong, C., Ogawa, T., Nakayama, T., Tanabe, T., Nishizawa, O.: Cold environmental

- stress induced detrusor overactivity via resiniferatoxin-sensitive nerves in conscious rats. *Neurouro Urodyn.* 27 : 348-352, 2007
- 3) 中山創生：膀胱再生に関する実験的研究。日泌尿会誌。58 : 859-880, 1967
  - 4) Iijima, K., Igawa, Y., Imamura, T., Moriizumi, T., Nikaido, T., Konishi, I., Nishizawa, O. Transplantation of preserved human amniotic membrane for bladder augmentation in rats. *Tissue Eng.* 13 : 513-524, 2007
  - 5) Kinebuchi, Y., Johkura, K., Sasaki, K., Imamura, T., Mimura, Y., Nishizawa, O. : Direct induction of layered tissues from mouse embryonic stem cells : potential for differentiation into urinary tract tissue. *Cell Tissue Res.* 331 : 605-615, 2008
  - 6) Imamura, T., Kinebuchi, Y., Ishizuka, O., Seki, S., Igawa, Y., Nishizawa, O. : Implantation of mouse bone marrow cells reconstructs layered smooth muscle structures in injured urinary bladder. *Cell transplantation* 17 : 267-278, 2008
  - 7) Imamura, T., Ogawa, T., Minagawa, T., Yokoyama, H., Nakazawa, M., Nishizawa, O., Ishizuka, O. : Engineered Bone Marrow-derived cell sheets restore structure and function of radiation-injured rat urinary bladder. *Tissue Eng. Part A* 21 : 1600-1610, 2015
  - 8) Imamura, T., Shimamura, S., Ogawa, T., Minagawa, T., Nagai, T., Silwal Gautam, S., Ishizuka, O. : Biofabricated structures reconstruct functional urinary bladders in radiation -injured rat bladders. *Tissue Eng. Part A.* 24 : 1574-1587, 2018
  - 9) Imamura, T., Ishizuka, O., Kinebuchi, Y., Kurizaki, Y., Nakayama, T., Ishikawa, M., Nishizawa, O. : Implantation of autologous bone marrow-derived cells reconstructs functional urethral sphincters in rabbits. *Tissue Eng. Part A.* 17 : 1069-1081, 2011
  - 10) Ogawa, N., Imamura, T., Minagawa, T., Ogawa, T., Ishizuka, O. : Autologous bilayered adipose-derived mesenchymal cell-gelatin sheets reconstruct ureters in rabbits. *Tissue Eng. Part A.* Oct : 28 (19-20) : 855-866, 2022
  - 11) Gotoh, M., Shimizu, S., Yamamoto, T., Ishizuka, O., Yamanishi, T., Mizokami, A., Narimoto, K., Toriyama, K., Kamei, Y., Nakayama, S., Kuwatsuka, Y., Mizuno, M., Hirakawa, A. : Regenerative treatment for male stress urinary incontinence by periurethral injection of adipose-derived regenerative cells : Outcome of the ADRESU study. *Int. J.Urol.*, 27 : 859-865, 2020
  - 12) Yamanishi, T., Ishizuka, O., Shimizu, S., Kobayashi, Y., Kinoshita, F., Yamamoto, T., Mizokami, A., Narimoto, K., Toriyama, K., Kamei, Y., Kuwatsuka, Y., Mizuno, M., Gotoh, M. Influence of background characteristics in responders of regenerative therapy by periurethral injection of adipose-derived regenerative cells for male stress urinary incontinence. *Low Urin Tract Symptoms.* 14 : 273-280, 2022
-